

UNIVERSITE PARIS - SUD

FACULTE DE MEDECINE KREMLIN - BICETRE

56

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

B A C H épouse TOUBLANC Marianne

Née le 05.08.1943 à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le

1971

A PROPOS D'UNE OBSERVATION D'UNE DOUBLE ANEUPLOÏDIE CHROMOSOMIQUE :

TRISOMIE 18 et XXY

Le Président du Jury de Thèse :

Monsieur le Professeur J. LAFOURCADE

UNIVERSITE PARIS - SUD

FACULTE DE MEDECINE KREMLIN - BICÊTRE

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

B A C H épouse TOUBLANC Marianne

Née le 05.08.1943 à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS D'UNE OBSERVATION D'UNE DOUBLE ANEUPLOÏDIE CHROMOSOMIQUE :

TRISOMIE 18 et XXY

Le Président du Jury de Thèse :

Monsieur le Professeur J. LAFOURCADE



A mon Mari

qui n'a cessé de m'aider, de m'entourer de
ses conseils

A ma Fille

A ma Mère

en témoignage de ma très profonde affection.

A mon Père, le Docteur Charles BACH

Chef de Service à l'Hopital Bicêtre

qui m'a inspiré le sujet de cette thèse et
qui, par ses conseils éclairés, a grandement
facilité ma tâche,
qu'il trouve ici l'expression de ma reconnaissance

A Monsieur le Professeur J. LAFOURCADE
Chef de Service à la Clinique de Pédiatrie
du C.H.U. de la Salpêtrière

qui a bien voulu présider cette thèse.
En témoignage de ma respectueuse gratitude
pour la bienveillance qu'il m'a témoignée.

A Monsieur le Professeur DAVID
Professeur d'histologie-embryologie
C.H.U. de Kremlin-Bicêtre

en témoignage de mon respectueux attachement
pour le remercier de son enseignement.

P L A N

. I N T R O D U C T I O N	p. 1
. O B S E R V A T I O N P E R S O N N E L L E	p. 3
. O B S E R V A T I O N S D E J A P U B L I É E S	p. 12
. C O N C L U S I O N	p. 35

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La survenue simultanée de 2 aberrations chromosomiques indépendantes dans un même génôme, a été signalée plusieurs fois.

Cette association morbide, permet d'étudier d'un point clinique, les interactions génétiques qui déterminent un phénotype "global" modifié, qu'il est intéressant de rapprocher de celui qu'il est habituel de rencontrer dans chacune des anomalies isolées.

Ces associations de Trisomie ne sont que très rarement autosomiques.

Les plus communément rencontrées atteignent à la fois les autosomes et les gonosomes.

Les associations d'anomalies gonosomiques avec des trisomies 21 sont désormais classiques. Beaucoup plus rares sont les trisomies 18 avec anomalies des gonosomes. C'est pourquoi nous rapporterons une observation personnelle que nous confronterons à celles déjà publiées.

L'étiologie de cette double anomalie n'est pas encore suffisamment expliquée.

Nous présenterons à cette occasion les différentes hypothèses recevables.

OBSERVATION PERSONNELLE

L'enfant R... Richard, est hospitalisé le soir de sa naissance pour crises de cyanose et malformations multiples. (Service Pr. Agr. BACH)

Il s'agit du 2ème enfant; l'aînée, une fille, actuellement âgée de 3 ans, est porteuse d'une luxation congénitale de la hanche.

La grossesse a évolué sans incidents. L'accouchement 13 jours après terme, provoqué par injection de 0,40mg de Sparteine, a été très rapide.

Le liquide était abondant et clair.

L'enfant, né en opisthotonos, très cyanosé, a crié après 7 minutes.

L' A P G A R était à 2 à la naissance, et après 5 minutes à 6.

L'enfant pesait à la naissance 2700 grammes.

Le placenta pesait 400 grammes et était normal.

Le cordon était très grêle et enroulé sur lui-même.

Antécédents familiaux

Les parents âgés de 23 ans, sont normaux et non consanguins

Les grands parents sont normaux, mais une tante maternelle présente une luxation de la hanche.

Examen à l'admission -

L'enfant est érythrosique, non cyanosé, et porteur de malformations multiples.

CRÂNE & FACE

L'occiput est proéminent, le périmètre cranien est de 34 cm. Le faciès est anormal, le front étroit et on note une hyperpilosité du front, latéralement l'implantation des cheveux rejoint les arcades sourcilières.

Il existe une microphthalmie, un hypotélorisme, une obliquité anti mongoloïde des fentes palpébrales, un micrognathisme et un rétrognathisme.

La bouche est de petite dimension. Le palais est ogival. Les oreilles sont implantées bas. L'oreille droite est pointue. L'hélix est pointu, oblique en haut et en arrière. L'oreille gauche est oblique en haut et en arrière. L'hélix présente 2 replis, un situé au sommet de sa courbe, l'autre dans sa partie descendante. La Racine de l'hélix descend presque verticalement pour se terminer devant l'antitragus. L'anthélix est hypoplasique. Il ne possède qu'une racine antérieure. La fossette sca-phoïde est profonde ; il existe un crux cimbae. La conque est profonde et irrégulière. Le Tragus très peu marqué.

MEMBRES.

Il existe une déviation cubitale de la main par rapport à l'avant-bras. Les doigts sont fléchis de façon permanente sur le pouce, l'index chevauchant le médus. On note l'absence de pli de flexion distal des doigts. Les plis palmaires sont normaux.

Il existe des pieds bots varus équins bilatéraux, mais la saillie postérieure du calcanéum est peu marquée.

Il y a une syndactylie à minima des 2ème et 3ème orteils.

Les ongles des mains et des pieds sont étroits.

SQUELETTE

Le bassin est petit et il existe une luxation bilatérale des hanches.

La maturation osseuse est retardée, avec une absence des points épiphysaires tibiaux supérieurs et fémoraux inférieurs, des points cuboïdiens et du point astragalien droit. Le point astragalien gauche étant à peine visible.

THORAX

Le thorax est bombé en avant, court, et les mamelons sont écartés. Le sternum est court et les côtes sont minces.

APPAREIL CARDIO VASCULAIRE

L'auscultation du coeur fait entendre un souffle systolique intense, prédominant dans le 3ème et 4ème espaces gauches, mais audible dans toute l'aire précordiale et dans le dos.

Les Fémorales sont battantes.

La pression artérielle est à 6,5 au flush. de maxima

L'examen radiologique montre un coeur globalement augmenté de volume. Rapport cardiothoracique: 0,65. Il existe une discrète hyper-vascularisation pulmonaire.

L'électrocardiogramme montre une hypertrophie biventriculaire et un axe à 110°.

ABDOMEN

Le foie déborde le rebord costal d'un travers de doigt.

La rate n'est pas palpable.

ORGANES GENITAUX EXTERNES

Les bourses sont pigmentées et il existe un raphé médian saillant, se prolongeant jusqu'à l'anūs.

Le testicule gauche paraît normal, le testicule droit est hypoplasique.

EXAMEN NEUROLOGIQUE

Il n'existe pas de gesticulation spontanée. Le cri est faible, le tonus est diminué de façon diffuse avec une nuque très molle et un angle poplité à 170°.

On constate des trémulations des membres supérieurs.

Le réflexe de MORO est incomplet. le grasping est normal. Il n'existe pas de marche automatique.

EVOLUTION

En raison de son état cardiaque, l'enfant reçoit 2 gouttes, 4 jours par semaine, de Digitaline

Les premières semaines sont marquées seulement par la faiblesse de la croissance pondérale. L'enfant est nourri par gavages. Le poids de naissance n'est repris que le 25ème jour.

Le 37ème jour, l'état de l'enfant s'aggrave avec l'apparition d'un tirage intercostal, de gémissements, d'un teint gris avec des cernes périoculaires.

L'enfant meurt à l'âge de 44 jours.

ETUDE ANATOMIQUE (Docteur PAILLAS)

1. Etude macroscopique

Le coeur pèse 30g. Il est donc à peine augmenté de poids. Les vaisseaux sont en place. Les coronaires sont en place ainsi que le sillon inter-ventriculaire.

Les retours veineux sont normaux. L'aorte est un peu large: elle mesure plus de 5cm de circonférence.

L'artère pulmonaire mesure 2cm de circonférence.

Il existe une communication interventriculaire très haut située, exactement sous les valves sigmoïdes, mesurant 1cm de large sur 5mm de haut.

Les valves pulmonaires sont anormales, il n'existe que deux valves, elles sont un peu bourgeonnantes. Les valves aortiques au nombre de 3 sont presque normales. Il existe 2 orifices coronaires.

Il n'existe pas de communication interauriculaire, mais seulement un "patent foramen ovale".

Les deux reins et la vessie sont normaux.

Les uretères sont un peu dilatés

Les surrénales sont normales.

Le système porte est normal ainsi que la veine porte.

La rate est ferme, de taille un peu augmentée

Le foie est augmenté de volume, lisse. A la coupe, il est de teinte homogène, lilas au centre. Il existe un aspect muscade dans la région sous capsulaire. Il pèse 130 grammes.

L'intestin présente une paroi épaisse avec une lumière élargie sur toute sa longueur.

Le mésentère est truffé de nombreux ganglions foncés, de la taille d'un pois, très mobiles.

A l'ouverture, il existe sur le colon des érosions ponctiformes.

La muqueuse duodénale est normale.

Les voies biliaires extra hépatiques sont perméables

Le pancréas est normal.

La cavité gastrique est très dilatée avec un liquide de stase important.

A l'ouverture, le pylore et la muqueuse gastrique apparaissent normaux.

L'oesophage est normal.

Il n'y a pas de liquide dans les plèvres.

2. Etude microscopique.

Foie : l'architecture est bien conservée - il n'y a pas de sclérose, pas de nécrose. Il n'existe pas de lésion de stéatose. La stase sanguine est assez importante, prédominant autour des veines sus-hépatiques qui sont congestives.

Les reins sont congestifs

La langue est épaisse de structure normale

La rate est fibrocongestive

Les surrénales sont congestives

La vessie est normale

Sur la paroi colique, on trouve de petites ulcérations ne dépassant pas la musculaire muqueuse.

Le pancréas apparaît normal.

Le grêle apparaît normal.

Testicules (examen effectué par le Dr Nathalie JOSSO)

Le fragment testiculaire soumis à l'examen histologique comporte un minimum d'altérations post-mortem. Il est formé par de nombreux tubes séminifères de diamètre normal et ne possédant pas de lumière. Dans leur paroi, on observe de nombreuses spermatogonies, dont certaines se divisent. Certaines de ces spermatogonies sont de très grande taille. Le Syncytium de Sertoli est encore indifférencié. Entre les tubes, on n'observe pas de cellules de Leydig.

C'est un testicule normal pour un enfant de moins de 8 ans.

Chromatine sexuelle : il y a présence de corpuscules de Barr.

Caryotype (interprété par le Docteur Marthe GAUTIER) fait sur une culture de sang.

Le caryotype montre : 48 , X X Y , 18 +
(5 cellules caryotypées et 8 comptages = 13)

Devant ces anomalies, l'étude des caryotypes des parents ont été demandés.

Le caryotype de la mère ne montre pas d'anomalies décelables : 46 , XX
Présence de corpuscule de Barr.

Le caryotype du père est sans anomalie décelable : 46 , X Y
Pas de corpuscule de Barr.

Selon la classification de SMITH (29) , la plupart des symptômes de notre malade, directement liés à l'expression de la Trisomie 18, se retrouvent classiquement dans plus de 50% des cas. Quelques symptômes se retrouvent moins fréquemment entre 10 et 50% des cas : pied varus équin, syndactylie des 2ème et 3ème orteils, déviation cubitale de la main. Mais il n'existe aucun symptôme rare de la Trisomie 18, ce qui permet d'envisager que l'expressivité du chromosome 18 supplémentaire n'a pas été modifiée par l'anomalie des gonosomes.

On aurait pu soupçonner une anomalie des gonosomes sur les modifications des organes génitaux : la présence de testicules qui n'est pas classique dans la Trisomie 18 ; mais ces testicules sont hypoplasiques. L'existence d'une pigmentation scrotale importante chez cet enfant d'origine européenne. - Existence d'un important raphé périneo-scrotal.

Sachant que les anomalies gonosomiques XXY ou XXX ne deviennent apparentes qu'après la puberté, au moment du développement des caractères sexuels secondaires.

OBSERVATIONS . DEJA PUBLIÉES

I - Quatre d'entre elles associent une Trisomie 18 avec un Syndrôme de KLINEFELTER.

1. Observation de MAIMON M.COHEN et collaborateurs (5)

Il s'agit d'un garçon né après 40 semaines de gestation avec un poids de naissance de 2.670 grammes et une taille de 47cm.

A la naissance sont notées des anomalies multiples :

- . au niveau du crâne et de la face : une augmentation du diamètre antéro postérieur du crâne avec un occiput proéminent, un hypertélorisme et une micrognathie. Les oreilles sont malformées.
- . au niveau des membres, on constate une déviation radiale des mains avec une flexion des mains, une absence de pli de flexion des pouces, et un aspect rudimentaire de plusieurs phalanges.

Les pieds sont en piolet.

- . Les organes génitaux externes sont normaux. Les testicules sont descendus.
- . Par ailleurs il existe une cardiopathie congénitale avec un gros coeur radiologique et une hypertrophie droite à l' E.C.G.

L'enfant présente des troubles de la succion et perd progressivement du poids. A 1 mois, il pèse 2.184 grammes et mesure 48,1cm.

Il meurt à 6 semaines.

Le caryotype montre: 48 , 18 + X X Y

2. Observation de HAYLOCK et Collaborateurs. (15)

Il s'agit d'un garçon hospitalisé à l'âge de 10 jours pour pleurésie chyleuse gauche entraînant une détresse respiratoire.

Cet enfant né de parents âgés : mère 45 ans et père 47 ans, présentait des anomalies caractéristiques de la trisomie 18.

L'occiput était proéminent, les oreilles implantées bas et malformées, la bouche petite.

Il y avait une hypotonie musculaire et une absence de corps calleux à l'examen anatomique du cerveau.

Les ongles des doigts étroits et hyperconvexes. L'index recouvrait le médus, mais les doigts n'étaient pas en flexion. Un pli palmaire horizontal bilatéral était présent, les gros orteils en extension.

L'étude des empreintes digitales a montré sur presque tous les doigts la présence d'arches, c'est à dire qu'elles ne diffèrent pas de celles qui existent dans la trisomie 18.

Le sternum était anormalement court, avec des mamelons écartés.

Une communication interventriculaire et inter-auriculaire étaient découvertes.

La paroi abdominale présentait un diastasis des droits.

Les reins étaient en fer à cheval.

L'enfant mourrait à l'âge de 16 jours.

Le caryotype montrait une trisomie 18 + X X Y

Un corpuscule de Barr était retrouvé sur les frottis buccaux.

3. Observation de REIFFER. (26)

Garçon né d'un père âgé de 42 ans, d'une mère de 41 ans ayant eu 2 avortements. Une soeur présente une coarctation de l'aorte.

L'enfant pesait 2.000 g. à la naissance et présentait un bec de lièvre et une fissure palatine, une micrognathie et des anomalies des oreilles.

L'index recouvrait le médus et le gros orteil était en extension.

L'autopsie révélait une communication interventriculaire et une fistule trachéo oesophagienne.

Le caryotype montrait : 48 , 18 + X X Y.

4. Observation de ZELLWEGER (34)

Garçon né après 43 semaines de gestation avec un poids de 2.070 grammes, hospitalisé à l'âge de 17 jours pour difficultés respiratoires et absence de gain de poids ; l'enfant pesait alors 1.800 grammes pour une taille de 47 cm.

Il est léthargique, la respiration est rapide et difficile. L'aspect est celui d'une trisomie 18. Périmètre cranien de 31 cm, occiput proéminent, oreilles implantées bas, rétrognathisme, voute ogivale, obliquité antimongoloïde des fente palpébrales.

Le sternum court.

On note une limitation de l'adduction des hanches.

Il existe une flexion des doigts avec chevauchement de l'index sur les autres doigts. Un gros orteil court en flexion dorsale.

Les testicules sont en place.

Les radiographies montrent une augmentation de volume de l'ombre cardiaque, une brièveté du sternum, des côtes très minces et une luxation de la hanche droite.

L'enfant meurt à l'âge de 10 semaines.

L'autopsie montre une communication interventriculaire avec persistance du canal artériel et l'existence d'un diverticule de Meckel.

L'étude histologique des gonades montre des tubes testiculaires de structure infantile : un certain nombre de spermatogonies sont reconnaissables. Dans quelques tubes, des masses hyalines décrites comme typiques de syndrome de Klinefelter sont observées.

Le caryotype montre : 48 , 18 + X X Y

II - Trois observations associent une trisomie 18 et une trisomie X.

1. Observation de LEWIS HAAS et collaborateurs (20)

Il s'agit d'une fille née au terme d'une grossesse d'au moins 41 semaines, avec un poids de 1.925 grammes, pour une taille de 42,5 cm.. Le périmètre cranien était de 31 cm.

A la naissance sont notés : un faciès anormal avec implantation basse des oreilles, une micrognathie, une voûte ogivale, un diamètre bipariétal petit, un occiput proéminent et une petite bouche.

Il existe une flexion des doigts avec chevauchement de l'index sur les autres doigts. Les pieds sont en piolet. On constate une hernie ombilicale avec ouverture étroite de la paroi abdominale.

Il existe un souffle holosystolique intense perçu dans la région précordiale.

L'évolution est marquée par une absence de croissance, une augmentation de la dyspnée.

L'enfant meurt de broncho-pneumonie à l'âge de 2 mois.

L'autopsie montre une importante communication interventriculaire avec aorte à cheval, une artère pulmonaire ne communiquant pas avec le ventricule droit, mais irriguée par un large canal artériel.

Le méésentère est long et mobile, le caecum, le colon ascendant et le colon transverse sont en rotation postérieure et gauche. L'utérus les trompes et les ovaires sont macroscopiquement normaux.

Le caryotype montre : 48 , 18 + X X X

2. Observation de RICCI et collaborateurs. (27)

Concerne une fille née après 40 semaines de gestation avec un poids de 1.500 g. La mère était âgée de 31 ans et le père de 26 ans. Une soeur normale âgée de 6 ans. Aucun antécédent familial de malformations congénitales. L'enfant présente des malformations multiples :

occiput proéminent, oreilles basses et pavillon malformé, rétrognathisme et micrognathie, fissure palatine.

pied droit déformé en varus équin.

Le coeur est augmenté de volume et il existe un souffle systolique.

Les organes génitaux externes féminins sont normaux

L'enfant meurt à l'âge de 38 jours.

L'autopsie montre une communication interventriculaire, des ovaires histologiquement anormaux avec de rares follicules, et des amas de cellules épithéliales. L'utérus et la trompe sont normaux.

Le caryotype montre : 48 , 18 + X X X.

3. Observation de UCHIDA et collaborateurs. (33)

Il s'agit d'une fille née après 43 semaines de gestation pesant 2.270 grammes.

La mère âgée de 35 ans, était manipulatrice de radio, ayant débuté dans cet emploi 10 ans avant la grossesse et ayant arrêté de travailler au bout de 4 mois 1/2 de gestation. Elle a été opérée pour anomalies de la vascularisation rénale.

Le père âgé de 33 ans est normal.

On constate des malformations multiples. La tête est relativement allongée avec un occiput proéminent et un diamètre bipariétal petit. L'oreille droite bas implantée a un pavillon chiffonné et un petit tragus. L'oreille gauche est normale en dehors d'un petit tragus. Il existe un micrognatisme et un rétrognatisme. Le palais est ogival et la bouche petite.

On constate une flexion anormale des mains avec chevauchement des médus par l'index et le 5ème doigt. Il y a un pli palmaire bilatéral.

Le pied gauche est en piolet, le pied droit en varus équin. Enfin il y a des syndactylies partielles des 2ème et 5ème orteils gauches, et des 2ème et 5ème orteils droits. Les gros orteils sont courts et il y a une luxation dorsale-métacarpophalangienne.

Présence d'arches sur tous les doigts.

Le thorax est large, le sternum court.

Il y a une luxation bilatérale des hanches.

Il existe un distasis des droits et une hernie du foramen de Morgagni à l'examen radiologique.

Les organes génitaux externes d'aspect féminin sont normaux.

A l'examen cardiaque, on note un souffle systolique de degré III au 3ème espace intercostal gauche. L'angiocardographie et le catheterisme montre une communication interventriculaire, une hypertension pulmonaire et un shunt très petit.

L'urographie intra-veineuse montre une légère hydronéphrose droite.

L'enfant présente par ailleurs un retard psychomoteur, une faiblesse à la succion.

Il meurt à l'âge de 35 jours.

L'autopsie montre une communication interventriculaire, une insuffisance mitrale, une valve pulmonaire bicuspidée et la persistance du canal artériel.

Par ailleurs un défaut d'accolement du colon ascendant, un diverticule de MECKEL, une duplication urétérale droite.

L'utérus, les trompes sont macroscopiquement normaux. Les ovaires sont à la limite inférieure de la normale.

Histologiquement les ovaires montrent une légère diminution des nombres des follicules primordiaux. Ceux qui existent ne sont pas nettement différents de ceux d'un ovaire normal. Beaucoup sont en dégénérescence. L'épithélium de surface est anormalement plissé et les coupes montrent des cordons et des amas de cellules semblables à celles de l'épithélium. De telles structures sont rares ou absentes dans les ovaires normaux. Au niveau du stroma, il y a une augmentation réelle du collagène, cependant l'albuginée est mal limitée.

Caryotype : 48 , 18 + X X X

ANOMALIES	Obs. person ^{le}	Obs. COHEN	Obs. HAYLOCK	Obs. PFEIFFER	Obs. ZELLWEGER	Obs. LEWIS	Obs. RICCI	Obs. UCHIDA
Poids Naissance	2700 g.	2670 g.		2000 g.	2070 g.	1925 g.	1900 g.	2270 g.
Durée de vie	44 j.	6 semain.	16 j.		10 semain.	2 mois	38 j.	35 j.
CRÂNE - FACE								
Occiput proéminent	X	X	X		X		X	X
Diamètre bipariétal ↘	X							X
oreilles implantées bas	X		X		X	X	X	X
oreilles malformées	X	X	X	X		X	X	X
Bouche petite	X		X			X		X
Micrognathisme	X	X		X		X	X	X
Rétrognathisme	X				X		X	X
Voute ogivale	X				X	X		X
Fente palatine				X			X	
Autres malformations	Hypertélorisme Obliquité fentes pal. pébrales	Hypertélorisme		Bec de lièvre	Obliquité anti-mongoloïde fentes palpébrales			
MEMBRES								
flexion des doigts des mains	X	X	X		X	X		X
Index recouvrant les autres doigts	X		X	X	X	X		X
Pied en piolet		X				X		X
Pied varus équin	X						X	X
Gros orteil en extension			X	X	X			X
Autres malformations	opli flex.-ion dist. doigts main Déviation cubitale main Ongles étroits Syndactylie	opli flex.-ion I Déviation radiale main	ongles étroits convexes Pli palmaire horizontal Arches					Syndactyl. Pli palmaire horizontal Arches
HORAX								
sternum court amelons écartés	X		X		X			X
MAINS								
Diastasis des Droits			X					X
ombilicale								

N O M A L I E S	Obs. person ^{le}	Obs. COHEN	Obs. HAYLOCK	Obs. PFEIFFER	Obs. ZELLWEGER	Obs. LEWIS	Obs. RICCI	Obs. UCHIDA
<u>QUELETTE</u>	Retard ossification luxation hanches				Luxation hanches			Luxation hanches
<u>ORGANES GENITAUX</u>								
Sexe	♂	♂	♂	♂	♂	♀	♀	♀
Normaux	X	X			X	X	X	X
Histologie	X				X		X	X
<u>APP. CARDIO VASCULAIRE</u>								
C. I. V.	X		X	X	X	X	X	X
Canal Artériel					X	X		X
Autres malformations	Anomalies valvulaires	Hypertro- phie drt	C I A					I. M.
<u>ABDOMEN</u>								
Diverticule MECKEL					X			X
Autres malformations	ulcérations colon					malrotations colon		défaut accolement colon
<u>APPAREIL URINAIRE</u>			rein en fer à cheval					hydronéphrose bifidité uretrale
<u>KARYOTYPE</u>	18 + X X Y	18 + X X Y	18 + X X Y	18 + X X Y	18 + X X Y	18 + X X X	18 + X X X	18 + X X X
<u>AGE MERE</u>	23 ans	21 ans	45 ans	41 ans	23 ans	29 ans	31 ans	35 ans
<u>AGE PERE</u>	23 ans	35 ans	47 ans	42 ans	29 ans		26 ans	33 ans
<u>ANTECEDENTS CONNUS</u>	Soeur luxation cong. hanches			Soeur occlusion aorte		Mère contact rubéole pdt gros- sesse		Mère manipula- trice radio

DISCUSSION

Nous envisageons successivement :

- I) Le tableau clinique de l'association d'une trisomie 18 et d'une aneuploïdie gonosomique
- II) Les autres associations de trisomies
- III) la pathogénie de l'association de deux aneuploïdies.

I) Tableau clinique de l'association d'une trisomie 18 et d'une aneuploïdie gonosomique.

Notre observation personnelle et les 7 observations de la littérature sont utilisables pour brosser le tableau de cette association.

A -- Dans ces observations, le tableau clinique était celui d'une trisomie 18 avec les anomalies caractéristiques.

- . Retard de croissance intra-utérin
- . Anomalies du crâne et de la face:
 - occiput proéminent
 - diminution du diamètre bipariétal
 - oreilles implantées bas et malformées
 - bouche petite
 - micrognathisme et rétrognathisme
 - voûte ogivale
- . Anomalies des membres :
 - flexion des doigts des mains
 - index recouvrant les autres doigts
 - pied en piolet
 - gros orteil en extension
 - luxation des hanches
- . Anomalies du thorax : sternum court
- . Anomalies des parois : diastasis des droits
- . Anomalies de l'appareil cardio-vasculaire : C.I.V.
- . Anomalies digestives : Diverticule de Meckel
 - Défauts d'accolement du colon.

B - Par contre l'anomalie gonosomique n'a pu être appréciée à l'examen clinique, ni à l'examen macroscopique du tractus génital externe ou des gonades.

- . Les organes génitaux ayant un aspect masculin normal avec les 2 testicules en place dans les observations de COHEN et de ZELLWEGER (5) (34).

- . Dans notre observation personnelle la pigmentation des bourses, l'important raphé médian perinéo-scrotal, auraient pu évoquer une dysgénésie gonadique.

Il est remarqué que le tableau classique de la trisomie 18 comporte une cryptorchydie.

- . Dans les observations de Triplo x (20) (27) (33), les organes génitaux externes avaient une apparence féminine normale. L'utérus, les trompes et les ovaires étaient normaux à l'autopsie.

Cependant dans les trois observations où elle a été étudiée l'histologie des gonades était normale et compatible avec une dysgénésie gonadique.

- . Dans l'observation de ZELLWEGER (34), les tubes testiculaires avaient une structure infantile, avec quelques spermatogonies reconnaissables, et dans quelques tubes, des masses hyalines, considérées comme caractéristiques du Syndrome de KLINEFELTER.

- . Les ovaires du nouveau-né étudié par RICCI (27), étaient également histologiquement anormaux avec des follicules rares et des amas de cellules épithéliales.

- . Dans l'observation de UCHIDA (33) , l'étude des ovaires montre une nette diminution des follicules primordiaux, un épithélium de surface anormalement plissé, et à la coupe des amas de cellules semblables à des cellules épithéliales.
- . De telles constatations ^{ne pas} sont habituelles dans les trisomies gonosomiques à la période néo-natale. Les anomalies morphologiques des organes génitaux externes font habituellement défaut. Ils ne deviennent évidents en général qu'après la puberté, au moment de l'apparition des caractères sexuels secondaires.

Il a été montré que l'aspect histologique des gonades, des anomalies gonosomiques, était toujours normal chez le nouveau-né et que les modifications caractéristiques ne surviennent que plus tard.(18)(23). Aussi pouvons-nous douter de l'interprétation de ces trois résultats histologiques (20) (27) (33).

Nous rappelons que l'examen histologique qui a été fait dans notre observation est normal.

II) Les autres associations de Trisomie

L'association chez le même sujet de deux trisomies est une éventualité assez rare, mais non exceptionnelle.

A - L'association la plus fréquente est celle d'une trisomie 21 et d'une aneuploïdie gonosomique.

De GROUCHY en 1965 (9), à l'occasion d'une observation personnelle, en retrouve 11 cas dans la littérature.

. Le travail de ZELLWEGER en 1967 (34), fait état de 19 observations dont une partie seulement des observations citées par De GROUCHY.

. Ce qui passe à 24, le nombre des observations collectées par ces deux auteurs.

L'anomalie gonosomique étant 18 fois une aneuploïdie $X \times Y$
3 fois un triplo X
3 fois une aneuploïdie $X Y Y$

Ces cas incluaient deux paires de jumeaux monozygotes (TURPIN et HUSTINX) (31) (32)

Tous les malades atteints de cette double anomalie, montraient des signes de mongolisme, et un certain nombre d'entre eux des signes cliniques ou histologiques de l'hypogonadisme.

Cette association étant susceptible d'entraîner à l'âge adulte un morphotype particulier. "La constitution du mongolien de petite taille, obèse, avec des extrémités courtes et trapues est remplacée par un aspect longiligne avec des jambes longues et des mains brachydactyles". (9).

Sur les 15 observations rassemblées par ZELLWEGER, 2 enfants seulement sont morts au cours de l'enfance. Mais en général la durée de vie n'apparaît pas plus faible que celle du mongolien sans anomalie gonosomique

La fréquence de l'association d'une trisomie 21 et d'une gonosomie, a été étudiée par la recherche systématique du corpuscule de Barr dans des populations trisomiques 21.

SHAPIRO et RECHTER (28) ont ainsi découvert un sujet à chromatine positive parmi 84 mongoliens et HAMERTON (12) un sujet à chromatine positive avec 48 chromosomes parmi 49 mongoliens.

L'addition de ces 2 enquêtes donne 2 Syndrômes de KLINEFELTER chez 133 mongoliens.

B - L'association d'une trisomie 13 et d'un chromosome sexuel n'a été décrite que dans un produit d'avortement (24) et est peut-être létale

C - Quand à l'association de 2 trisomies autosomiques, elle est également exceptionnelle.

- GAGNON (7) décrit l'association d'une trisomie 21 et d'une trisomie 18 chez un nouveau-né porteur de malformations multiples et mort à la 8ème heure.

Le Syndrôme était un mélange des anomalies du mongolisme et du syndrome de la trisomie 18, le syndrome de la trisomie 18 masquant un peu celui de la trisomie 21.

- BECKER et GUSTAVSON (2) (10) ont chacun décrit une observation d'une double autosomie 13 et 21, l'un décédé le 2ème jour, l'autre encore en

vie à l'âge de 4 ans. Ce dernier, en dehors d'un retard mental, ne présentait que peu des signes cliniques des trisomies 13 et 21.

Mais cette association a été retrouvée avec une certaine fréquence dans les avortements spontanés.

- BOUE et collaborateurs (1) l'ont observé 8 fois sur 267 avortements par aberrations chromosomiques.

D - Enfin un certain nombre de mosaïques ont été décrites :

| trisomie G et E | 3 observations |

G et D 4 observations

trisomie C plus un fragment surnuméraire
acrocentrique
1 observation

III - La Pathogénie de l'association de 2 aneuploïdies

La survenue d'un génôme possédant un autosome et un gonosome supplémentaire peut s'expliquer à différents stades de la formation du zygote

L'hypothèse la plus simple, mais qui ne rend sûrement pas compte de la réalité, est l'union de deux gamètes anormaux chacun porteur d'une anomalie.

C'est à dire le résultat d'une double non disjonction différente chez les deux parents, mais nécessairement contemporaines et devant par ailleurs atteindre une proportion importante de spermatozoïdes pour que les mécanismes habituels de "sélection naturelle" des spermatozoïdes soient perturbés, comme en rendent compte l'inégalité de fréquence de transmission d'une translocation selon qu'elle est d'origine maternelle ou paternelle. ZELLWEGER (34) a calculé qu'avec ce mécanisme, la fréquence de la trisomie 21 est de 1,6/1000, celle du KLINEFELTER de 2,5/1000 d'où la fréquence théorique de l'association de 4/1 000 000. Ce qui est très loin de la valeur réelle.

La deuxième hypothèse qui rend compte d'une fusion d'un gamète anormal à 25 chromosomes porteur des 2 disjonctions et d'un gamète normal à 23 chromosomes, est une hypothèse qui peut, on le verra être expliquée par les deux mécanismes à invoquer (âge maternel et effet interchromosomique), et ceux-ci nous conduisent à suspecter l'ovogénèse.

Enfin une troisième hypothèse qui peut expliquer une telle formule chromosomique, est celle d'une fusion de 2 gamètes normaux qui donneraient au cours des premières divisions des blastomères une ségrégation $Y \times X. 18 . 18 . 18$ et $0. 0. 18 - 0. 0. Y$. Cette dernière population étant létale, seule persisterait la première combinaison donnant ultérieurement le caryotype $18 + X X Y$.

En vérité, ces 2 mécanismes sont possibles, et, s'il est probable que le premier demeure le plus vraisemblable, rien ne permet d'éliminer le deuxième avec certitude, et de plus ils sont dans une certaine mesure semblables. Ils sont sous la dépendance de réactions anormales en chaîne. Une première anomalie en déclenche une deuxième.

L'étude de toutes ces observations, nous amène à invoquer deux causes à ces doubles aneuploïdies :

1. l'âge maternel
2. l'effet interchromosomique.

Enfin il n'est pas indifférent que ces hypothèses soient appuyées par des constatations fournies par la génétique fondamentale.

1. L'âge de la mère.

LEJEUNE en 1963 (19) notait, que sur les premières revues des trisomies autosomiques simples, on trouvait un âge moyen élevé. Le fait est très solidement établi pour la Trisomie 21 ; pour la trisomie 18, l'âge moyen de la mère était de 35,2 ans et pour la trisomie 13 de 33,4 ans.

Ceci a été confirmé par ZELLWEGER, qui en 1967 (34), a retrouvé un âge avancé de la mère : 35,7 ans, et du père : 38 ans, d'enfants porteurs d'une double aneuploïdie, quelque soit son type (double autosomique ou autosomique gonosomique).

Enfin l'étude plus restrictive des aneuploïdies concernant la 18ème paire et les gonosomes, montre un âge moyen de 33,5 ans pour les deux parents.

Cet âge est différent de façon significative, de l'âge moyen de la maternité qui est de 26 à 27 ans dans les communautés occidentales (19)

Mais ce critère, n'est pas le seul recevable. En effet, il apparaît dans les cas qui nous occupent que 50% des mères ont moins de 30 ans, et dans notre observation, les parents avaient tous deux 23 ans. D'autre part, si on prend l'exemple de l'association trisomie 21 et KLINEFELTER, la fréquence calculée par HAMERTON (12) est beaucoup plus faible que celle réellement observée.

Des études entreprises sur des collectivités de trisomiques 21 non sélectionnés, ont montré 1 anomalie de type KLINEFELTER pour 84 trisomiques 21 pour SHAPIRO (28), 1/49 pour HAMERTON (12), 1/68 pour PFEIFFER (25). Ce qui fait que 1 trisomique sur 70 aurait un syndrome de KLINEFELTER. Ce qui est différent du 0,2 pour 100 de la fréquence du X X Y chez les garçons à la naissance.

2. Il faut donc envisager l'effet interchromosomique.

Il se définit par : "la possession d'une anomalie chromosomique qu'elle qu'elle soit, pourvu qu'elle soit compatible avec la vie, semble accroître la probabilité d'en acquérir une autre quelque soit le mécanisme de formation de cette anomalie" (3)

Cet effet interchromosomique est apparu de la constatation de 2 ordres de faits. Celle d'une relative fréquence d'une double aneuploïdie chez un même individu, et la survenue dans des familles, d'anomalies chromosomiques différentes.

Nous avons rapporté précédemment les différentes anomalies retrouvées chez un même individu. Les études de familles d'enfants porteurs d'anomalies chromosomiques se sont révélées fort intéressantes.

Certaines anomalies ne peuvent s'expliquer que par des effets interchromosomiques directs : HAUSCHKA (14) (18) rapporte l'observation d'un enfant porteur d'une trisomie 21 chez qui le père avait un caryotype 47 X Y Y

Dans la fratrie de cet enfant, on retrouvait 2 avortements, 1 enfant "bleu" mort à 3 jours et 1 enfant suspect d'une mosaïque pour les chromosomes sexuels.

L'explication de la genèse de la trisomie 21 est à rechercher dans une anomalie d'appariement entre l' Y supplémentaire et le 21.

THERMAN (35) rapporte de son côté, l'observation d'une fratrie où une soeur est atteinte d'une trisomie 13 et une autre atteinte d'un turner X O. Ce qui en raison de la rareté des 2 anomalies n'est pas une pure coïncidence, mais correspond à une ségrégation anormale des chromosomes 13 et X chez un des parents et à la formation de 2 types de gamètes qui se sont tous les deux exprimés X 13.13 et O.13.

On connaît de même, les observations d'anomalies multiples dans une même fratrie.

MILLER (22) a rapporté un cas de famille où un garçon était X X X X Y, 2 filles étaient trisomiques 21 et 1 garçon atteint de leucémie.

Toutes ces observations ont démontré que cela ne pouvait être dû au hasard. C'est ainsi qu' HECHT (16) a rapporté des études sur 60 familles qui avaient vu naître des enfants porteurs de trisomie 13 ou de trisomie 18. Dans 3 familles, on retrouve un trisomique 21 alors que la fréquence attendue était de 0,15. Un enfant atteint de trisomie 13 possédait un oncle atteint de trisomie 21.

La nature de cet effet interchromosomique peut s'expliquer par le rôle des remaniements structuraux peu importants et sans traduction phénotypique, par l'action directe d'une aneuploïdie sur la formation d'une autre aneuploïdie, par une prédisposition génétique aux erreurs chromosomiques, voir par le rôle de virus prédisposant aux anomalies chromosomiques.

Il est enfin possible de retrouver les circonstances déjà annoncées, dans les données de la génétique fondamentale.

Rôle de l'âge maternel : chez la *Drosophile melanogaster*, plus la mère est âgée, plus le risque d'erreur mitotique dans la ségrégation de l' X entraînant la formation de gynandromorphes en mosaïques par perte d' X en anneau est grand. (4) (13).

Enfin les mécanismes ressemblent à l'effet interchromosomique. Les changements de structure des autosomes augmentent la fréquence des ségrégations anormales des X (30), surtout si ces X sont modifiés (6), et entraînent aussi des ségrégations des Y qui ne se font plus au hasard (8).

C O N C L U S I O N

C O N C L U S I O N S

Nous rapportons l'association chez un nouveau-né d'une Trisomie 18 et d'un syndrome de KLINEFELTER.

L'enfant présentait les anomalies caractéristiques de la Trisomie 18 : flexion permanente des doigts, saillie de la région occipitale, forme des oreilles, micrognathisme, et microstomie, défaut du septum inter-ventriculaire, thorax court.

Le caryotype permit de confirmer la Trisomie 18, et de découvrir un syndrome de KLINEFELTER $X \times Y$ que de discrètes anomalies cliniques auraient pu évoquer.

Sept autres observations associant une Trisomie 18 à une aneuploïdie gonosomique ont été rapportées (quatre, $X \times Y$ - trois, Triplo X)

Cette association se traduit cliniquement par le phénotype caractéristique de la Trisomie 18, avec un retard de croissance intra-utérin et mort précoce.

Les anomalies liées au chromosome sexuel supplémentaire ne sont habituellement pas apparente. L'histologie des gonades dans les trois cas où elle a été étudiée, n'était pas compatible avec une dysgénésie gonadique, mais on connaît le peu d'intérêt de l'histologie des testicules des KLINEFELTER prépubères.

L'association chez un même sujet de 2 aneuploïdies est rare, mais non exceptionnelle. L'association la plus fréquente est celle d'une trisomie 21 et d'un chromosome X supplémentaire.

La relative fréquence de ces deux aneuploïdies plaide contre l'union fortuite de 2 gamètes porteurs chacun d'une non-disjonction simple.

De même, cette fréquence est insuffisamment expliquée par le rôle exclusif d'un âge maternel avancé favorisant une double non-disjonction chromosomique.

La notion d'effet inter-chromosomique rend mieux compte des faits : "Il est difficile de croire que l'association entre les anomalies des gonosomes et les anomalies des autosomes puisse être fortuite.

Individuellement, ces changements sont très rares et leur survenue associée chez un même individu amène à conclure que les anomalies des autosomes peuvent augmenter la ségrégation anormale des gonosomes, même s'ils ne sont pas eux-mêmes compris dans ces changements structuraux."

LEJEUNE (19).

B I B L I O G R A P H I E

1. BOUÉ J.G. et BOUÉ A. Les aberrations chromosomiques dans les avortements spontanés humains
Presse Med. 1970 - 78 - 635
2. BECKER K.L., BURKE E.C. et ALBERT A. Double autosomal trisomy (D Trisomy plus Mongolism)
Mayo. Clin. Proc. 1963. 38. 242
3. BERGER R. Contribution à l'étude cytogénétique des leucémies humaines
Thèse Med. Paris 1963.
4. BROWN SW., HANNAH A. An induced maternal effect on the stability of the Ring X chromosome of *Drosophila Melanogaster*.
Génétics 1952. 38 . 687
5. COHEN M. et BUMBALO TS. Double aneuploidy. Trisomy 18 and Klinefelter's Syndrome.
Amer. J. Dis. Child. 1967 . 113 . 483.
6. COOPER KW., ZIMMERING S and KRIVSHENKO j. Interchromosomal effects and Segregation
Proc. Nat. Acad. Sci. Us. 1955 . 41 . 911.
7. GAGNON J., KATYK-LONGTIN N., GROOT JA. et BARBEAU A. Double Trisomie autosomique à 48 chromosomes (21 + 18)
Union Med. Canada 1961 . 90 . 1220 .
8. GRELL RF. Non Random Assortment of non homologous chromosomes in *Drosophila Melanogaster*.
Genetics 1958 . 44 . 421 .

9. GROUCHY J. de , EMERIT I. , GENNES JL. de , VERNAN TP. Syndrôme de Klinefelter chez un garçon trisomique 21 âgé de 6 ans.
Presse Med. 1965 . 73 . 1209 .
10. GUSTAVSON KH. Post Mortem diagnosis of a new double trisomy associated with cardiovascular and other anomalies
Acta Paediat. 1962 . 51 . 686 .
11. HAAS L. et LEWIS FJW. Double Trisomy: Trisomy 17.18 with Triple X in a female Infant.
J. Pediat. 1966 . 69 . 660 .
12. HAMERTON JL. , IAGELLO GM. et KIRMAN BH. 6 chromosome abnormalities in a population of mentally defective children.
Brit. Med. J. 1962 . 1 . 220
13. HANNAH A. Environmental factors affecting elimination of the ring X chromosome in Drosophila Melanogaster
2. Indukt. Alestam. Vererb. 1955 . 86 . 600 .
14. HAUSCHKA JE, HASSON MN., GOLDSTEIN GF., KOEPF AA., SANDBERG
Am. J. Auman Genet. 14 . 22 . 1962 .
15. HAYLOCK J., FITZGERALD M., DANKS D., DENNETT X., 2 cases of the trisomy Syndrôme, one in combination with and X X Y Karyotype
Human Chromosome Lett. 1963 . 2 . 15
16. HECHT F. , BRYANT JS., GRUBER D et TOWNES PL. The non randomness of chromosomal abnormalities. Association of trisomy and Down's syndrome.
New Engl. J. Med. 1964 . 271 . 1081

17. KAHN Cl. Les Trisomies 13. 15. et 16. 18.
Thèse Med. Nancy 1965 (Georges Thomas NANCY)
18. LAMY M., JOSSO N., GROUCHY J. de , NEZELOF C. Le Syndrôme de Klinefelter de l'enfant.
Pathol. Biol. 1963 . 11 . 1301 .
19. LEJEUNE J. Autosomal Disorders
Pediatrics 1963 . 32 . 326 .
20. LEWIS FJW. et HAAS L. Group E Trisomy in a triple Female Infant
Human Chromosome Lett. 1965 . 16 . 21 .
21. MILCOU S. et MAIRANESCO M. Syndrôme de Klinefelter associé au mongolisme et à l'ectopie testiculaire bilatérale
Patho. Biol. 1963 . 11 . 1247 .
22. MILLER OJ., BREG WR., SCHMICKEL RD., TRETTER W. A family with an ~~XXXXY~~ male, a leukaemic male and two 21 trisomic mongoloid females.
Lancet 1961 . 2 . 78 .
23. MOZZICONACCI P., NEZELOF C., ATTAL C., GIRARD F., GAUTIER M.
Syndrôme de Klinefelter du nourrisson
Ann. Ped. (Sem. Hop.) 1962 . 38 . 1959 .
24. PERGAMENT E. et KADOTANI J. A new double aneuploid : X X Y D Trisomy
Lancet 1965 . 2 . 695 .
25. PFEIFFER RA. Chromosome abnormalities in children with congenital malformation
Comm. personnelle 1964 .

26. PFEIFFER RA. Doppelte Aneuploidie C trisomie 21 und X X Y -
Bei einem Säugling
Arch Kinderheilk 1964 . 171 . 69 .
27. RICCI N. et BORGATTI L. X X X 18 Trisomy
Lancet 1963 . 2 . 1276 .
28. SHAPIRO A. et RICHTER Mae. The Incidence of Klinefelter's Syndrôme
in a mental deficiency hospital
J. Ment. Dif. Res. 1960 . 4 . 48 .
29. SMITH DW. 18 Trisomy Syndrôme p. 38. 39
Recognizable patterns of human malformation
W.B. Saunders 1970.
30. STURTEVANT A.H., MORGAN TH. Carnegie Inst. Wash. Year Book 1944 . 43 . 164
31. TURPIN R., THOYER-ROZAT J., LAFOURCADE J., LEJEUNE J., CAILLE B.,
KESSELER A. :
Coincidence de Mongolisme et de Syndrôme de
Klinefelter chez l'un et l'autre jumeau d'une
paire monozygotique.
Pediatrie 1964 . 19 . 43 .
32. HUSTINX TWJ., EBERE GEERTS SJ., BRINK J., TEN et WOLTRING LM.
Mongoloïd twins with 48 chromosomes (AA+A₂XXX)
Amrc. Hum. Gen. 1961 . 25 . 111 .
33. UCHIDA SA., LEWIS AJ., BOWMAN JM. et WANG HC.
A case of Double Trisomy: Trisomy n°18 and
Triplo X
J. Pediat. 1962 . 60 . 498 ;
34. ZELLWEGER H. et ABBO G. Double trisomy and double trisomic mosaicism.
Amer. J. Dis. Child; 1967 . 113 . 329
35. THERMAN E. The D Trisomy Syndrome and X O gonadal diggenceris in 2 sisters
Amer. J. Hum. Genet. 13 . 193 ; 1961

Vu le président du jury de thèse :

Professeur LAFOURCADE

Vu le doyen de la faculté de médecine KREMLIN-BICÊTRE :

Professeur MONSAINGEON

Vu le Recteur de l'Académie :

